

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :C07D 401/04, 403/04, A61K 31/44,
31/47, 31/505

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/17192

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

30. März 2000 (30.03.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06945

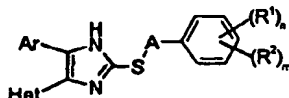
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. September 1999
(20.09.99)(30) Prioritätsdaten:
198 42 833.2 18. September 1998 (18.09.98) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MER-
CKLE GMBH [DE/DE]; Ludwig-Merckle-Strasse 3,
D-89143 Blaubeuren (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAUFER, Stefan [DE/DE];
Karl-Strasse 65/2, D-89143 Blaubeuren (DE). STRIEGEL,
Hans-Günter [DE/DE]; Ulmer-Strasse 6/7, D-89134
Blaustein (DE). NEHER, Karola [DE/DE]; Rittergasse 1,
D-89143 Blaubeuren (DE).(74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzregenten-
strasse 16, D-80538 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS,
MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), curasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.(54) Title: 2-ARYLALKYLTHIO -IMIDAZOLES, 2-ARYLALKENYL -THIO -IMIDAZOLES AND 2-ARYLALKINYL -THIO
-IMIDAZOLES AS ANTI -INFLAMMATORY SUBSTANCES AND SUBSTANCES INHIBITING THE RELEASE OF
CYTOKINE(54) Bezeichnung: 2-ARYLALKYLTHIO -IMIDAZOLE, 2-ARYLALKENYL -THIO -IMIDAZOLE UND 2-ARYLALKINYL -THIO
-IMIDAZOLE ALS ENTZÜNDUNGS -HEMMSTOFFE UND HEMMSTOFFE DER CYTOKIN -FREISETZUNG

(I)

(57) Abstract

2-arylalkylthio-imidazoles, 2-arylalkenyl-thio-imidazoles and 2-arylalkinyl-thio-imidazoles as anti-inflammatory substances and substances inhibiting the release of cytokine (COX, LO, TNF, IL). The invention relates to 4-heteroaryl-5-phenyl-imidazole derivatives with 2-arylalkylthio-, 2-arylalkenylthio and 2-arylalkinylthio- substitution, of general formula (I), wherein Ar represents a phenyl radical, Het represents a heteroaromatic radical, A represents an alkylene chain, R¹ represents an alkylthio, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl, sulfonamido- or alkylcarbonyl group and R² represents an alkyl-, hydroxy-, alkoxy-, alkoxycarbonyl-, sulfonamido-, carboxyl-, nitro- and aminocarbonyl group or a halogen atom. n can be 1 to 2 and m is 0 to 2. The inventive compounds have an anti-inflammatory effect.

(57) Zusammenfassung

2-Arylalkylthio-imidazole, 2-Arylalkenyl-thio-imidazole und 2-Arylalkinyl-thio-imidazole als Entzündungs-Hemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokin-Freisetzung (COX, LO, TNF, IL). Die Erfindung betrifft 4-Heteroaryl-5-phenyl-imidazolderivate mit 2-Arylalkylthio-, 2-Arylalkenylthio und 2-Arylalkinylthio-Substitution der allgemeinen Formel (I), worin Ar für einen Phenylrest, Het für einen heteroaromatischen Rest, A für eine Alkylkette, R¹ für eine Alkylthio, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl, Sulfonamido- oder Alkylcarbonylgruppe und R² für eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkoxycarbonyl-, Sulfoamido-, Carboxyl-, Nitro- und Aminocarbonylgruppe oder ein Halogenatom steht. n kann 1 bis 2 sein und m ist 0 bis 2. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine antiinflammatorische Aktivität.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

2-Arylalkylthio-imidazole, 2-Arylalkenyl-thio-imidazole und 2-Arylalkinyl-thio-imidazole als Entzündungs-Hemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokin-Freisetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Arylalkylthio-imidazol-, 2-Arylalkenyl-thio-imidazol- und 2-Arylalkinyl-thio-imidazolderivate, ein Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Imidazolderivate enthalten.

Es ist bekannt, daß verschiedene Imidazolderivate eine antiinflammatorische Aktivität besitzen. U. a. wurden Verbindungen mit 4,5-Di(hetero)arylimidazol-Strukturelementen eingehend untersucht.

So offenbaren das US-Patent 5,656,644 und die WO 93/14081 4-Aryl-5-heteroaryl-imidazolderivate, die an 2-Position mit einer gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sind und die eine inhibitorische Aktivität auf die Freisetzung von Cytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF aufweisen.

Das US-Patent 3,940,486 offenbart 4(5)-Phenyl-5(4)-heteroaryl-imidazolderivate, die an 2-Position mit einem Alkyl-, Cycloalkyl- oder Phenylrest substituiert sind. Es werden verschiedene pharmazeutische Wirkungen dieser Verbindungen, wie beispielsweise eine antiinflammatorische Aktivität, genannt.

Das US-Patent 4,585,771 offenbart 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylrest substituiert sind. Diese Verbindungen besitzen eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität.

Die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 offenbaren 4,5-Di(hetero)arylimidazol-derivate, die an 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind. Diese Verbindungen besitzen eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität.

Die US-Patente 4,461,770 und 4,584,310 offenbaren 4(5)-Aryl-5(4)-heteroarylimidazolderivate, die in 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest substituiert sind. Als substituiertes oder unsubstituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest wird beispielsweise eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe genannt, worin der Phenylrest mit C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen mit einem Atomgewicht von nicht mehr als 35, Nitro, Amino oder N,N-Di-C₁₋₄-alkylamino substituiert sein kann. Diese Verbindungen besitzen u.a. eine antiinflammatorische Aktivität.

4,5-Diaryl-substituierte Imidazole als Cyclooxygenase-2-inhibitoren sind in der WO 95/00501 offenbart.

Als molekulares Target der 4-(4-Fluorphenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-Derivate beschreiben Wilson K.P. et al. (Chemistry & Biology (1997), 4, 423-431) und Young P.R. et al. (J. Biol. Chem. (1997), 272, 12116-12121) die in der Signaltransduktion von Entzündungsreizen in einer Phosphorylierungskaskade aktivierte p38-MAP-Kinase (mitogen aktivierbare Kinase), eine Serin-Threonin-Kinase (Cobb, M.H., Goldsmith, E.J., J. Biol. Chem. (1995), 270, 14843-14846). Nach Wilson K.P. et al. und Young P.R. et al. konkurriert das Strukturelement mit ATP um die Bindung an der ATP-Bindungsstelle des Kinasezentrums (vgl. dazu Tong et al. & Pargellis, C.A. Nat. Struct. Biol. 4, (1997) 311-316).

Andere 1,2-diarylsubstituierte Heteroaromatensysteme zeigen zudem eine hohe Affinität zu Enzymsystemen der

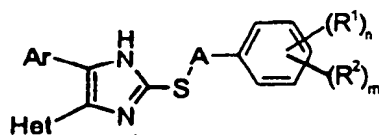
Arachidonsäurekaskade, deren Stoffwechselprodukte entscheidenden Einfluß auf das Entzündungsgeschehen ausüben. Es zeigt sich, daß bei geeigneter Wahl der Substituenten, der den Heterocyclus flankierenden Aromaten, eine günstige Kombinationswirkung auf Targets, wie 5-Lipoxygenase, Cyclooxygenase-1 und -2 und p38-MAP-Kinase (TNF- α , IL-1 β -Freisetzung) zustande kommt.

Trotz zahlreicher bekannter Verbindungen besteht weiterhin ein Bedürfnis nach Substanzen mit antiinflammatorischer Aktivität, die die Freisetzung verschiedener Cytokine hemmen und als Hemmstoffe der Mediatoren der Arachidonsäurekaskade dienen. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach Verbindungen, die nicht nur auf die im Akutverlauf entzündlicher Erkrankungen maßgeblichen Parameter einwirken (Entzündungsmediatoren), sondern die auch in die für den chronischen Verlauf entscheidenden immunologischen Vorgänge (Cytokinfreisetzung, Expression von Zelloberflächenantigenen) eingreifen können.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Zurverfügungstellung solcher Verbindungen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind, deren Phenylrest wiederum mit einer Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfonamido- oder Alkylcarbonylgruppe substituiert ist, diese Aufgabe lösen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine Verbindung der allgemeinen Formel I:



(I)

worin

- Ar für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkylthio, substituiert sein kann;
- Het für einen Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylrest steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkylthio, substituiert sein kann;
- A für eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht;
- R¹ für C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Sulfonamido und C₁₋₄-Alkylcarbonyl steht;
- R² für Halogen, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Sulfonamido, Carboxyl, Nitro und Aminocarbonyl steht;
- n 1 oder 2 ist und
- m 0 bis 2 ist

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Unter "Alkyl" wird vorliegend eine niedrige Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen verstanden, die geradkettig oder verzweigt sein kann. Hierzu gehören beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl und tert-Butyl.

Unter "Alkoxy", "Alkylthio", "Alkylamino", "Alkylsulfinyl", "Alkylsulfonyl", "Alkylcarbonyl" und "Alkoxycarbonyl" wird vorliegend jeweils eine Gruppe verstanden, die eine vorstehend definierte Alkylgruppe enthält.

Unter "Halogen" wird vorliegend Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden, bevorzugt Fluor, Chlor und Brom und insbesondere Fluor.

Unter einer "geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen" wird vorliegend eine C₁₋₆-Alkylenkette, wie beispielsweise Methylen, Ethylen, 1,3-Propylen, 1-Methyl-ethylen, 2-Methyl-ethylen, 1,4-Butylen, 1-Methyl-1,3-propylen, 2-Methyl-1,3-propylen, 3-Methyl-1,3-propylen, 1-Ethyl-ethylen, 2-Ethyl-ethylen, 2,3-Dimethyl-ethylen und 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, eine C₃₋₆-Alkenylenkette mit einer oder mehreren Doppelbindungen, wie beispielsweise Propenyl und Allenyl, und eine C₃₋₆-Alkinylenkette mit einer oder mehreren Dreifachbindungen, wie Propinyl und Butinyl, verstanden. Bei der geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylenkette A handelt es sich bevorzugt um eine geradkettige, gesättigte Alkylenkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, nämlich Methylen oder Ethylen.

Der heteroaromatische Rest Het in der Verbindung der allgemeinen Formel I ist Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl, wobei diese heteroaromatischen Reste gegebenenfalls substituiert sein können. Bei den Substituenten handelt es sich bevorzugt um ein Halogen, oder eine Aminogruppe. Besonders bevorzugt steht der heteroaromatische Rest Het für 4-Pyridyl, 3-Aminopyridyl, 2,4-Pyrimidinyl und 3-Amino-2,4-pyrimidinyl.

Bei den Substituenten, mit denen der Phenylrest Ar in der Verbindung der allgemeinen Formel I jeweils substituiert sein kann, handelt es sich bevorzugt um Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkylthio. Insbesondere vorteilhaft ist der Phenylrest Ar in para-Stellung mit Fluor, Methoxy oder Methylthio substituiert.

Besonders bevorzugt ist der Phenylrest Ar eine 4-Fluorphenyl-Gruppe.

Die Phenylgruppe des Phenylalkylthio-Restes, der die Imidazolgrundeinheit in der Verbindung der allgemeinen Formel I in 2-Position substituiert, ist erfindungsgemäß mit mindestens einer Gruppe R¹, maximal jedoch mit zwei Gruppen R¹

substituiert. Bei dem Substituenten R^1 handelt es sich um eine C_{1-4} -Alkylthio-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Sulfonamido- und C_{1-4} -Alkylcarbonylgruppe, wobei R^1 vorteilhaft eine Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Sulfonamido- oder Acetylgruppe bedeutet.

Die Phenylgruppe des Phenylalkylthio-Restes, der die Imidazolgrundeinheit in der Verbindung der allgemeinen Formel I in 2-Position substituiert, kann weitere Substituenten R^2 umfassen. Bei diesen Substituenten R^2 handelt es sich um C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Sulfonamido, Carboxyl, Hydroxy, Nitro, und Aminocarbonyl sowie Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom und Jod. Der Phenylrest in der Phenylalkylseitenkette der Verbindung der allgemeinen Formel I kann von 0 bis 2 Substituenten R^2 aufweisen, die gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind dabei Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen $n = 1$ und $m = 0 - 2$ ist.

Als besonders vorteilhaft haben sich Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, worin der Phenylrest Ar eine 4-Fluorphenylgruppe ist, der heteroaromatische Rest Het eine 4-Pyridyl-, 3-Aminopyridyl-, 2,4-Pyrimidinyl- oder 3-Amino-2,4-pyrimidinylgruppe ist, A für Methylen oder Ethylen steht, $n = 1$ ist und $m = 0 - 2$ ist.

Beispielhaft seien die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I genannt:

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol
5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol
5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfonyl-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol
2-[(4-Aminosulfonyl-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol
2-[2-(4-Aminosulfonyl-phenyl)-ethylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methylthio-phenyl)-ethylthio]-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methylsulfonyl-phenyl)-ethylthio]-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(2-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(2-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol

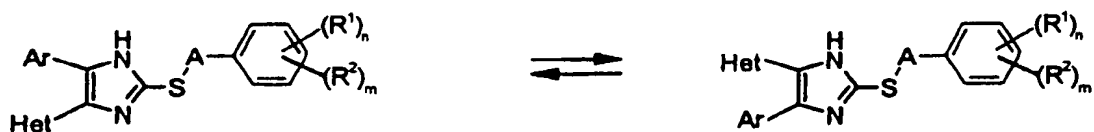
5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-hydroxy-3-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-hydroxy-3-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-pyridyl-imidazol

2-[(5-Chlor-2-hydroxy-3-methylthio-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol

2-[(5-Chlor-2-hydroxy-3-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol

Es sollte beachtet werden, daß bei den erfindungsgemäßen Verbindungen folgendes Strukturgleichgewicht vorliegt:



(I)

Auch wenn in der Beschreibung und in den Ansprüchen zum leichteren Verständnis nur die 5-Aryl-4-heteroarylimidazolderivate der allgemeinen Formel I beschrieben sind, so umfaßt die vorliegende Erfindung daher auch die 4-Aryl-5-heteroaryl-imidazolderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin ein Imidazol-2-thion der allgemeinen Formel II



worin Ar und Het wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin A, R¹, R², n und m wie oben definiert sind und X eine Abgangsgruppe ist, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon umgesetzt wird.

In diesem Verfahren wird die erfindungsgemäße Verbindung in einer nukleophilen Substitutionsreaktion aus entsprechenden Aralkyl-, Aralkenyl- bzw. Aralkinyl-Vorläufern der Formel III und den 5-Aryl-4-heteroaryl-imidazol-2-thionen der Formel II in An- oder Abwesenheit verschiedener Basen, wie Natriumhydrid, Alkalihydroxid, -carbonat oder -acetat hergestellt.

Die Vorläufer der Formel III umfassen eine Abgangsgruppe X, wobei es sich beispielsweise um Chloride, Bromide, Jodide, Acetate oder die Methansulfonsäure-, Toluolsulfonsäure-, und Trifluormethansulfonsäureester der entsprechenden Alkohole, oder weitere dem Fachmann als geeignet bekannte Abgangsgruppen handeln kann.

Als Lösemittel dienen sowohl dipolar aprotische Lösemittel, insbesondere DMF, als auch protische, wie Alkohole, insbesondere Ethenol auch in Mischungen mit Ethern, wie THF.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens ist die Umsetzung der Aralkyl-, Aralkylenyl-, bzw. Aralkinyl-Vorläufer mit 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-imidazol-thion (CAS Reg. Nr. 72882-75-8) in Ethanol/THF in Anwesenheit von Natriumcarbonat oder Natriumacetat bei einer Temperatur von 20 - 80 °C.

Zum Beispiel werden 5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(methylsulfinyl)-benzylthio]-4-(4-pyridinyl)-1H-imidazole und 5-(4-Fluorphenyl)-2-[4-(methylsulfinyl)-benzylthio]-4-(4-pyridinyl)-1H-imidazole durch basisch katalysierte Substitution der stellungsisomeren (Methylsulfinyl)-benzylchloride mit 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion erhalten.

3-(Methylsulfinyl)-benzylchlorid bildet unter denselben Bedingungen kein 5-(4-Fluorphenyl)-2-[3-(methylsulfinyl)-benzylthio]-4-(4-pyridinyl)-1H-imidazols. Es wird durch selektive Oxidation des 5-(4-Fluorphenyl)-2-[3-(methylthio-benzylthio)-4-(4-pyridinyl)-1H-imidazol mit H₂O₂ in Eisessig hergestellt, das durch Substitution des 3-(Methylthio)-benzylchlorids durch 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion dargestellt werden kann.

Unterschiede bestehen auch in der Syntheseroute für die verschiedenen Vorstufen bei den Methylthio- und Methylsulfinyl-Verbindungen. So erhält man p-Methylsulfinyl-benzylchlorid aus p-Methylthio-benzylalkohol durch Chlorierung und S-Oxidation. Das o-Methylsulfinyl-benzylchlorid ist zugänglich über den S-Methylether der Thiosalicylsäure, der durch LiAlH₄ zum Benzylalkohol reduziert, mit Thionylchlorid chloriert und mit H₂O₂ in Eisessig am S-Atom oxidiert wird. m-Methylthio-benzylchlorid läßt sich ausgehend von Benzoesäure ebenfalls durch Chlorsulfonierung, S-Reduktion, S-Methylierung, C-Reduktion und Chlorierung darstellen. Die Herstellung der übrigen Zwischenstufen der Formel III erfolgt nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Methoden.

Als Sonderfall lassen sich 2-Hydroxybenzylthio-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-1H-imidazole der allgemeinen Formel I ($R^2 = OH$) auch durch sauer katalysierte Substitution aus geeigneten Hydroxymethylphenolen und 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-thion darstellen. Entsprechende Alkylthio-hydroxymethylphenole der Formel III werden erhalten aus Phenolcarbonsäureestern durch Chlorsulfonierung, S-Reduktion, S-Alkylierung und abschließende C-Reduktion. Die auf diese Weise dargestellten (Alkylthio)benzylthio-imidazole lassen sich mit H_2O_2 /Eisessig selektiv zu den (Alkylsulfinyl)benzylthio-imidazolen oxidieren.

Auch das in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung als Edukt eingesetzte Imidazol-2-thion der allgemeinen Formel II kann durch herkömmliche, dem Fachmann bekannte Methoden hergestellt werden.

Beispielsweise kann die Herstellung nach dem von I. Lantos et al. (J. Med. Chem. 1984, 27, 72-75) beschriebenen Weg durchgeführt werden. Nach dieser Methode werden Cyanhydrin-Benzoeate, die nur in sehr geringen Ausbeuten aus aromatischen Aldehyden zu erhalten sind, mit einem zweiten, aromatischen Aldehyd zu unsymmetrischen Benzoinen kondensiert und diese schließlich mit Thioharnstoff zu den Imidazol-2-thionen ringgeschlossen.

Nach einer anderen von Bender et al. in EP 0 231 622 A2 beschriebene Methode wird der Ringschluß mit Azirenen ausgeführt, die in situ mit Rhodanwasserstoff zu den gewünschten Imidazo-2-thionen addieren.

Die letztgenannte Methode wird vorliegend im Beispiel 1.I näher erläutert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeigen in vivo eine antiinflammatorische Aktivität, sowie in vitro eine Hemmung der Freisetzung verschiedener Cytokine, und sie eignen sich als Inhibitoren der Arachidonsäurekaskade. Sie eignen sich

somit zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen erhöhte Freisetzungsraten von Cytokinen bzw. der Eicosanoid-Mediatoren für die Entstehung bzw. den progredienten Verlauf dieser Erkrankungen verantwortlich sind.

Die vorliegende Erfindung umfaßt somit auch Arzneimittel, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon sowie gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und Hilfsstoffe enthalten.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I insbesondere auch zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die erhöhte Freisetzungsraten von Cytokinen, wie IL-1b und TNF- α , bzw. der Eicosanoid-Mediatoren, wie Hydroperoxyeicosateraensäuren (HPETEs) und Hydroxyeicosateraensäuren (HETEs), Leukotrienen als Produkte des 5-Lipoxygenase-Stoffwechselweges und Prostaglandinen als Produkte des Cyclooxygenase-(1 / 2)-Stoffwechselweges, für die Entstehung bzw. den progredienten Verlauf der Erkrankungen verantwortlich sind. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln mit entzündungshemmender Wirkung.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung folgender Erkrankungen verwendet:

Rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Gicht, multiple Sklerose, toxisches Schocksyndrom, Sepsis, Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Inflammatory Bowel Disease (IBD), Cachexie, AIDS Related Complex (ARC), Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, entzündliche Hauterkrankungen und psoriatische Arthritis.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

I) Zwischenverbindung

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion

a) 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethen-1-ol-hydrochlorid

17,3 g (0,75 mol) metallisches Natrium wurden tropfenweise mit 250 ml absolutem Ethanol versetzt. Dem Ethanolat wurden 75,8 g (0,5 mol) Isonicotinsäureethylester und 67,6 g (0,5 mol) 4-Fluorphenylacetonitril hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei 100°C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz im Eisbad abgekühlt und mit 600 ml dest. Wasser versetzt. Beim Ansäuern auf pH 1 mit 90 ml konz. HCl fiel die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute: 85,0 g (62%).

¹H NMR ([D₆]DMSO/CDCl₃) δ (ppm): 8,8 (AA', 2H, 4-Pyridyl-), 7,8 (m, 2H, 4-F-Phenyl), 7,7 (BB', 2H, 4-Pyridyl-), 7,1 (m, 2H, 4-F-Phenyl), Enol-Signal nicht sichtbar.

b) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethanon

40,6 g (0,15 mol) 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethen-1-ol-hydrochlorid wurden in 130 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 19 h unter starkem Rühren refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad abgekühlt, der sich abscheidende Niederschlag (4-Fluorphenylelessigsäure) abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. Beim Neutralisieren des Filtrats mit 80 ml Ammoniakwasser fiel die Titelverbindung als dunkelgrüner Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet: hellgrau-beiges Pulver. Ausbeute: 14,2 g (45%).

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,8 (AA', 2H, 4-Pyridyl-), 7,8 (BB', 2H, 4-Pyridyl-), 7,2 (m, 2H, 4-F-Phenyl-), 7,0 (m, 2H, 4-F-Phenyl-), 4,3 (s, 1H, $-\text{CH}_2-$).

c) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethanonoxim

21,5 g (0,1 mol) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethanon wurden in 330 ml wäßrigem Methanol 50% suspendiert. Nach Zugabe von 36,1 g (0,44 mol) Natriumacetat und 22,0 g (0,32 mol) Hydroxylaminhydrochlorid wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rühren refluxiert. Beim Abkühlen im Eisbad fiel die Titelverbindung als beigefarbener Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: 14,3 g (62%).

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 11,7 (s, 1H, Oxim-OH) 8,6 (AA', 2H, 4-Pyridyl-), 7,5 (BB', 2H, 4-Pyridyl-), 7,2 (m, 2H, 4-F-Phenyl-), 6,9 (m, 2H, 4-F-Phenyl-), 4,1 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

d) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethanon, O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxim

In Argonatmosphäre wurden 10,1 g (0,04 mol) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethanonoxim in 50 ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung wurde auf 6°C abgekühlt und tropfenweise mit 10,1 g (0,05 mol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 500 ml Eiswasser gegossen. Der ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser kalt gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 14,9 g (88%).

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 11,7 (s, 1H, Oxim), 8,6 (d, 2H, AA' 4-Pyridyl-), 7,9 (AA', 2H, 4-Tosyl-), 7,5 (BB', 2H, 4-Pyridyl-), 7,4 (BB', 2H, 4-Tosyl-), 6,9-7,1 (m, 4H, 4-F-Phenyl-), 4,1 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,5 (s, 1H, $-\text{CH}_3$).

e) 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion

In Argonatmosphäre wurden 10,0 g (0,03 mol) 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)ethanon, O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxim in 56 ml absolutem Ethanol gelöst. Die Lösung wurde auf 5°C abgekühlt und tropfenweise mit frisch hergestelltem Natriumethanolat aus 0,75 g (0,03 mol) metallischem Natrium in 30 ml absolutem Ethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 500 ml Diethylether wurde weitere 30 min gerührt. Der ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert und 4x mit je 50 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigte etherische Phase wurde 3x mit je 90 ml 10%iger Salzsäure extrahiert. Der wäßrige Extrakt wurde auf 40 ml eingeeengt und mit 5,0 g (0,05 mol) Kaliumthiocyanat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rühren refluxiert. Beim Neutralisieren mit 270 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 5% fiel die Titelverbindung als beiger Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet. Ausbeute: 5,6 g (79%).

¹H NMR ([D₆]DMSO) δ(ppm): 12,76 (AA', 2H, 2 NH) 8,50 (AA', 2H, 4-Pyridyl), 7,50-7,42 (m, 2H, 4-F-Phenyl), 7,34-7,25 (m, 4H, 4-Pyridyl + 4-F-Phenyl).

¹³C NMR ([D₆]DMSO) δ(ppm): 164,3 162,1 160,0 149,9 135,5 130,8 130,7 126,8 124,5 121,8 120,4 116,2 115,7.

IR (KBr) 1/λ [cm⁻¹]: 1602, 1518, 1228, 1161, 1005, 830, 586, 545.

II) Erfindungsgemäße Verbindung

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylthio)benzylthio]-4-(4-pyridyl)-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion (343 mg, 1,3 mmol), hergestellt nach dem oben unter I) beschriebenen Verfahren, wurde in 12 ml einer 50%igen Lösung von Ethanol in THF suspendiert und mit 123 mg (1,5 mmol) Natriumacetat versetzt. In diese Vorlage wurden 258 mg (1,5 mmol) (4-

Methylthio)benzylchlorid eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat kristallisiert und das Kristallisat abfiltriert. Ausbeute: 0,35 g (68%).

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) 8,46-8,43 (AA', 2H, 4-Pyridyl-), 7,67-7,05 (m, 11H, 4-F-Phenyl-, 4-CH₃S-Phenyl, 4-Pyridyl-, NH_{Im}), 4,33 (s, 2H, -CH₂-), 2,45 (s, 3H, -SCH₃).

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3429, 1606, 1579, 1504, 1424, 1226, 832.

Beispiel 2

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfinyl)benzylthio]-4-(4-pyridyl)imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion aus Beispiel 1.I (546 mg, 2,0 mmol) wurden in einer Ethanol/THF-Mischung (1:1, 20 ml) suspendiert und mit Natriumacetat (195 mg, 2,4 mmol) versetzt. Nach Eintrag von (4-Methylsulfinyl)benzylchlorid (520 mg, 2,8 mmol) wurde das Reaktionsgemisch während 12 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat kristallisiert, das Kristallisat abfiltriert und so gereinigt (SiO₂/Methanol). Ausbeute: 65 mg (8%).

^1H NMR ($[\text{D}_4]\text{MeOH}$): δ (ppm) 8,4 (AA', 2H, 4-Pyridyl-), 7,6 (AA', 2H, 4-CH₃SO-Phenyl-), 7,5 (BB', 2H, 4-CH₃SO-Phenyl-), 7,4-7,3 (m, 4H, 4-Pyridyl-, 4-F-Phenyl-), 7,2 (m, 2H, 4-F-Phenyl-), 7,4-7,1 (m, 11H, 4-F-Phenyl-, 4-CH₃S-Phenyl, 4-Pyridyl-, NH_{Im}), 4,3 (s, 2H, -CH₂-), 2,7 (s, 3H, -SOCH₃).

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3426, 1602, 1506, 1226, 1157, 1039, 1007, 835, 582.

Beispiel 35-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfonyl)benzylthio]-4-(4-pyridyl)imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion aus Beispiel 1.I (343 mg, 1,3 mmol) wurden in einer Mischung von Ethanol (6 ml) und THF (6 ml) suspendiert und mit Natriumacetat (123 mg, 1,5 mmol) versetzt. In diese Vorlage wurden (4-Methylsulfonyl)benzylchlorid (306 mg, 1,5 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat kristallisiert und das Kristallisat abfiltriert. Ausbeute: 0,25 g (45%).

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) 8,4 (AA', 2H, 4-Pyridyl-), 7,9 (AA', 2H, 4-CH₃SO₂-Phenyl-), 7,6 (BB', 2H, 4-CH₃SO₂-Phenyl-), 7,4-7,3 (m, 4H, 4-Pyridyl-, 4-F-Phenyl-), 7,1 (m, 2H, 4-F-Phenyl-), 7,4-7,1 (m, 11H, 4-F-Phenyl-, 4-CH₃S-Phenyl, 4-Pyridyl-, NH_{Im}), 4,4 (s, 2H, -CH₂-), 3,0 (s, 3H, -SCH₃).

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3426, 1602, 1575, 1506, 1304, 1147, 833, 768, 525.

Beispiel 42-[2-(4-Aminosulfonylphenyl)ethylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion aus Beispiel 1.I (343 mg, 1,26 mmol) wurde in Ethanol/THF (1:1, 12 ml) suspendiert und mit Natriumacetat (123 mg, 1,5 mmol) versetzt. In diese Vorlage wurden 2-(4-Aminosulfonylphenyl)ethylchlorid (282 mg, 1,3 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether kristallisiert, das Kristallisat abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,32 g (60%).

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) 8,35-8,32 (d, 2H, arom.); 7,82-7,77 (d, 2H, arom.); 7,52-7,06 (m, 6H, arom.); 7,15-7,06 (t, 2H, arom.); 3,36 (t, 2H, $J=7,4$ Hz, CH_2); 3,08 (t, 2H, CH_2)

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3347, 3251, 1603, 1505, 1335, 1222, 1158, 831, 586, 540.

Beispiel 5

2-[(4-Aminosulfonylphenyl)methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion aus Beispiel 1.I (1,8 g, 7,2 mmol) und (4-Aminosulfonyl)benzylbromid (1,63 g, 6,0 mmol) wurden in Ethanol (120 ml) suspendiert und mit Natriumcarbonat (1,14 g, 10,8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde kalt filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat kristallisiert, das Kristallisat abfiltriert und aus THF umkristallisiert.

Ausbeute: 1,1 g (35%).

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) 8,43-8,40 (d, 2H, arom.); 7,81-7,15 (m, arom.); 4,44 (s, 2H, CH_2);

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3431, 3045, 2926, 1604, 1508, 1304, 1145, 835, 528.

Beispiel 6

2-[2-(4-Methylthiophenyl)ethylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion aus Beispiel 1.I (406 mg, 1,5 mmol) und 2-[(4-Methylthio)phenyl]-ethylchlorid (350 mg, 1,87 mmol) wurden in Ethanol (30 ml) suspendiert und mit Natriumcarbonat (280 g, 2,7 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde kalt filtriert und das Filtrat eingengt. Der

Rückstand wurde mit Ethylacetat kristallisiert, das Kristallisat abfiltriert.

Rohausbeute: 0,3 g (55%). Umkristallisation aus Isopropanol liefert farblose Substanz 0,1 g (18%).

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) 8,42-8,39 (d, 2H, arom.); 7,52-7,12 (m, 10H, arom.); 3,39-3,32 (t, 2H, CH_2); 3,02-2,98 (t, 2H, CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3)

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3424, 3044, 2924, 1603, 1517, 1226, 1002, 842, 831.

Beispiel 7

5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methylsulfonylphenyl)ethylthio]-4-(4-pyridyl)imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion aus Beispiel 1.I (1,63 g, 6 mmol) und 2-[(4-Methylsulfonyl)phenyl]-ethylchlorid (1,6 g, 7,3 mmol) wurden in Ethanol (120 ml) suspendiert und mit Natriumcarbonat (1,14 g, 10,8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 h unter Rühren refluxiert. Der Ansatz wurde kalt filtriert, der Filterrückstand in Wasser suspendiert. Die wasserunlöslichen Bestandteile wurden abgesaugt, getrocknet und aus MeOH umkristallisiert: Ausbeute 0,9 g.

Das Ethanol-Filtrat der Reaktionslösung wurde eingeeengt. Der Rückstand dieser Phase wurde mit MeOH kristallisiert, das Kristallisat abfiltriert.

Ausbeute: 0,6 g

Gesamtausbeute: 1,5 g (55%)

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm): 8,42 (s, 2H, arom.); 7,88-7,83 (m, 2H, arom.); 7,56-7,41 (m, 6H, arom.); 7,21-7,17 (t, 2H, arom.); 3,44-3,41 (t, 2H, CH_2); 3,2-3,1 (m, 5H, CH_2 , CH_3)

IR (KBr) $1/\lambda=\text{cm}^{-1}$: 3435, 3044, 2934, 1605, 1509, 1411, 1302, 1232, 1144, 1087, 1007, 833.

Beispiel 85-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazola) 3-Chlorsulfonyl-benzoesäure

Benzoessäure (30,5 g, 0,25 mol) wird mit Chlorsulfonsäure (10 ml/1,05 mol) versetzt. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 20 min auf 120°C erwärmt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird 45 min bei 125°C bis zum Ausbleiben der Gasentwicklung gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur (RT) abgekühlt und unter Rühren auf 300 ml Eis gegeben. Der cremefarbene Niederschlag wird abfiltriert, mit Eiswasser gründlich gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 40,8 g (74%)

¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ (ppm): 8,49 (δ variabel, s, 1H, Carboxyl-OH); 8,28-8,24 (m, 1H, C2-H); 7,98-7,88 (m, 2H, C4-H, C6-H); 7,58-7,51 (m, 1H, C5-H)

b) Dithio-di-m-benzoessäure

Einer Lösung von 3-Chlorsulfonyl-benzoessäure (20 g, 0,091 mol) in 135 ml Ethanol werden 90 ml konz. Salzsäure zugesetzt. In diese Vorlage wird unter Rühren und anfänglicher Eiskühlung innerhalb von 2 h portionsweise Zinkstaub (32 g, 0,49 mol) eingetragen. Nach 30 min wird die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch bei RT weitergerührt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand mit wenig Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden unter Rühren portionsweise mit festem FeCl₃ versetzt, bis die Lösung eine bleibende braune Färbung annimmt. Beim Stehenlassen bei RT scheidet sich die Titelverbindung innerhalb weniger Minuten als beiger Niederschlag ab. Das Rohprodukt wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 7,5 g (54%)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ (ppm): 8,10-8,03 (m, 2H, C2-H + C2'-H); 7,90-7,74 (m, 4H, C4-H, C6-H, C4'-H, C6'-H); 7,60-7,50 (m, 2H, C5-H, C5'-H); Carboxyl-OH nicht sichtbar

c) 3-Methylthio-benzoesäure

In eine Lösung von Dithio-di-m-benzoesäure (7,5 g, 25 mmol) in 125 ml 1N-Natronlauge wird $\text{Na}_2\text{S} \times 6-9 \text{ H}_2\text{O}$ (3,1 g, 14 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von 15 min unter Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt und weitere 60 min unter Rückfluß gerührt. Die hellbraune Suspension wird auf RT abgekühlt und bei 30°C portionsweise mit Dimethylsulfat (5,4 ml/56 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 h bei RT und weitere 30 min unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, mit 30 ml dest. H_2O ergänzt und mit konz. Salzsäure tropfenweise auf pH=1 angesäuert. Der hellbraune Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus 300 ml 50%igem wäßrigem Methanol unter Aktivkohle-Zusatz (0,5 g) umkristallisiert und heiß filtriert: silbern-weiße Blättchen, Ausbeute: 3,7 g (44%)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7,78-7,70 (m, 2H, C2-H, C4-H); 7,54-7,41 (m, 2H, C5-H, C6-H); 2,53 (s, 3H, Methyl); Carboxyl-OH nicht sichtbar

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 166,84; 138,89; 131,43; 129,98; 129,08; 125,97; 125,58; 14,46

d) 3-Hydroxymethyl-1-methylthio-benzol

LiAlH_4 95% (1,6 g, 40 mmol) wird in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten 3-Hals-Kolben in 75 ml absolutes THF eingetragen. Unter Eiskühlung wird zu dieser Vorlage eine Lösung von 3-Methylthio-benzoesäure (5,2 g, 31 mmol) in absolutem THF (25 ml) innerhalb von 15 min so zugetropft, daß nur mäßige Gasentwicklung erfolgt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT und weitere 2 h bei 60-65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf

RT abgekühlt und unter Eiskühlung vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Der Niederschlag von $\text{Al}(\text{OH})_3$ wird durch Zusatz von 10%iger Schwefelsäure aufgelöst. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrig-saure Phase 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte werden 2x mit gesättigter NaCl-Lösung und 2x mit dest. H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das ölige Rohprodukt wird durch Destillation am Kugelrohr ($2,5 \times 10^{-2}$ mbar, $155-175^\circ\text{C}$) gereinigt: farbloses Öl, Ausbeute: 4,5 g (94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,32-7,10 (m, 4H, Ph-H); 4,67 (s, 2H, Methylen); 2,49 (s, 3H, Methyl); 1,72 (s, 1H, austauschbar, OH)

e) 3-Chlormethyl-1-methylthio-benzol

3-Hydroxymethyl-1-methylthio-benzol (3,3 g, 21 mmol) wird unter Argonatmosphäre in absolutem CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst. Dieser Vorlage wird innerhalb von 15 min zunächst unter Rückfluß, dann bei 30°C Innentemperatur eine Lösung von SOCl_2 (2,6 g, 21 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2,25 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und das ölige Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation ($7,9 \times 10^{-2}$ mbar, $125-140^\circ\text{C}$) gereinigt: farbloses Öl; Ausbeute: 3,3 g (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,28-7,16 (m, 4H, Ph-H); 4,55 (s, 2H, Methylen); 2,49 (s, 3H, Methyl)

f) 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

In Argonatmosphäre wird 3-Chlormethyl-1-methylthio-benzol (690 mg, 4,1 mmol) in 60 ml absolutem Ethanol gelöst. In diese Vorlage wird 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)imidazol-2-thion (1,1 g, 4,1 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 11 h unter Rückfluß gerührt. Die Heizung wird entfernt und die orangefarbene Lösung 61 h bei RT nachgerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 1,21 g (73%)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8,67 (m, 2H, AA' 4-Pyr); 7,91 (m, 2H, BB' 4-Pyr); 7,63-7,56 (m, 2H, 4-F-Ph); 7,43-7,16 (m, 6H, 4-F-Ph + 3- H_3CS -Ph); 4,46 (s, 2H, Methylen); 2,40 (s, 3H, Methyl); NH nicht sichtbar

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 165,05; 160,14; 148,91; 143,33; 141,29; 138,69; 138,15; 136,88; 131,30; 131,13; 130,58; 128,96; 126,21; 125,42; 124,71; 121,44; 116,46; 116,03; 35,95; 14,52

Beispiel 9

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3'-methylthio-phenyl)methylthio-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol (Beispiel 8, 500 mg, 1,2 mmol) wird in 7 ml Eisessig suspendiert. Der Vorlage wird 35%ige H_2O_2 -Lösung (0,13 ml/1,3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 20,5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 mL H_2O verdünnt und unter Eiskühlung tropfenweise mit konz. Ammoniakwasser auf pH=9 eingestellt. Der wäßrige Überstand wird abdekantiert und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Der ölige Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen. Die organischen Lösungen werden vereinigt, 3x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (sc) gereinigt (RP-18/MeOH): blaßgelbes Pulver, Ausbeute: 156 mg (31%).

IR (KBr): $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$ = 3099, 3057, 2937, 1601, 1500, 1418, 1228, 1019, 837, 829, 694;

^1H -NMR ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 8,41 (dd, 2H, $J=5,0$ Hz, $J=1,4$ Hz, AA' 4-Pyr); 7,58-7,37 (m, 8H, BB' 4-Pyr, 4-F-Ph, 3- H_3CSO -Ph); 7,21-7,13 (m, 2H, 4-F-Ph); 4,37 (s, 2H, Methylen); 2,67 (s, 3H, Methyl);

^{13}C -NMR ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 167,0; 162,0; 150,2; 149,8; 146,6; 141,4; 133,2; 132,0; 131,9; 130,9; 125,1; 123,9; 123,0; 117,3; 116,9; 43,7; 39,6.

Beispiel 105-(4-Fluorphenyl)-2-[(2-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazola) 2-Methylthio-benzoesäure

Unter Argonatmosphäre wird Thiosalicylsäure (0,5 g, 3,2 mmol) in 3,2 ml 10%iger Natronlauge gelöst. Dieser Vorlage wird bei RT Dimethylsulfat (0,31 ml/3,2 mmol) unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 min bei RT und weitere 60 min unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und unter Wasserkühlung mit 10%iger Salzsäure auf pH=1 angesäuert. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 520 mg (96%).

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7,91 (dd, 1H, J=7,8 Hz, J=1,3 Hz, C3-H); 7,56 (ddd, 1H, J=7,7 Hz, J=7,6 Hz, J=1,5 Hz, C5-H); 7,38-1,34 (m, 1H, C6-H); 7,22 (m, 1H, C4-H); 2,40 (s, 3H, Methyl); Carboxyl-OH nicht sichtbar

b) 2-Hydroxymethyl-1-methylthio-benzol

LiAlH₄ 95% (1,6 g, 40 mmol) wird in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Dreihalskolben in 75 ml absolutes THF eingetragen. Unter Eiskühlung wird zu dieser Vorlage eine Lösung von 2-Methylthio-benzoesäure (5,2 g, 31 mmol) in 25 ml absolutem THF innerhalb von 15 min so zugetropft, daß nur mäßige Gasentwicklung erfolgte. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT und weitere 2 h bei 60-65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Der Niederschlag von Al(OH)₃ wird durch Zusatz von 10%iger Schwefelsäure aufgelöst. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrig-saure Phase 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte werden 2x mit gesättigter NaCl-Lösung und 2x mit dest. H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das ölige Rohprodukt wird durch

Destillation am Kugelrohr ($2,5 \times 10^{-2}$ mbar, 155–175°C) gereinigt: farbloses Öl, Ausbeute: 4,5 g (94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,39–7,36 (m, 1H, C6-H); 7,31–7,14 (m, 3H, C3-H, C4-H, C5-H); 4,76 (s, 2H, Methylen); 2,49 (s, 3H, Methyl); 2,03 (s, 1H, OH)

c) 2-Chlormethyl-1-methylthio-benzol

2-Hydroxymethyl-1-methylthio-benzol (3,3 g, 21 mmol) wird unter Argonatmosphäre in 20 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst. Dieser Vorlage wird innerhalb von 15 min zunächst unter Rückfluß, dann bei 30°C Innentemperatur eine Lösung von SOCl_2 (2,6 g, 21 mmol) in 10 ml absolutem CH_2Cl_2 unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2,25 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und das ölige Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation ($7,9 \times 10^{-2}$ mbar, 125–140°C) gereinigt: farbloses Öl; Ausbeute: 3,3 g (88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,40–7,13 (m, 4H, Ph-H); 4,74 (s, 2H, Methylen); 2,51 (s, 3H, Methyl)

d) 2-Chlormethyl-1-methylsulfinyl-benzol

2-Chlormethyl-1-methylthio-benzol (3,0 g, 17,4 mmol) wird in 35 ml Eisessig gelöst. Dieser Vorlage wird unter Eiskühlung auf 3–8°C eine Lösung von 35%iger H_2O_2 -Lösung (2,15 g, 22 mmol) in 10 ml Eisessig innerhalb von 5 min zugetropft. Die Kühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 8 h bei RT gerührt, wobei nach 6 h bzw. 7 h weitere 35%ige H_2O_2 -Lösung (0,15 g, 1,5 mmol bzw. 0,1 g, 1,0 mmol) zugesetzt wird. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis versetzt und mit konz. Ammoniakwasser auf pH=4 eingestellt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Die wäßrig-saure Lösung wird mit konz. Ammoniakwasser auf pH=7 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Die wäßrig-saure Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird 2x mit 8%iger NaHCO_3 -Lösung und 2x mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt:

gelbes Öl, das bei RT langsam kristallisierte. Gesamtausbeute: 3,12 g (95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,07 (dd, 1H, $J=7,8$ Hz, 1,4 Hz, C6-H); 7,62 (ddd, 1H, $J=7,4$ Hz, $J=7,2$ Hz, $J=1,6$ Hz, C4-H); 7,52 (ddd, 1H, $J=7,5$ Hz, $J=7,3$ Hz, $J=1,6$ Hz, C5-H); 7,43 (dd, 1H, $J=7,5$ Hz, $J=1,6$ Hz, C3-H); 4,83 (d, 1H, $J=11,7$ Hz, Methylen); 4,65 (d, 1H, $J=11,7$ Hz, Methylen); 2,85 (s, 3H, Methyl);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 145,33; 134,34; 131,56; 130,61; 130,52; 124,25; 44,06; 41,64

f) 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(2-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

Unter Schutzgas (Argon) wird 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion (0,28 g, 1,03 mmol) und 2-Chlormethyl-1-methylsulfinyl-benzol (0,18 g, 0,95 mmol) in EtOH (15 ml) suspendiert und 4 h unter Rückfluß (Innentemperatur (IT) 77°C) erhitzt. Die Mischung färbt sich tieforangerot und klärt sich. Danach wird die Mischung eingeengt und der orangerot gefärbte Rückstand getrocknet (0,48 g). Das Produkt wird in wenig warmem MeOH gelöst und tropfenweise mit Ethylacetat versetzt bis zur beginnenden Abscheidung. Die Kristallisation erfolgt langsam in der Kälte. Ausbeute : 230 mg (54 %).

IR (KBr): $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$ = 3057, 2979, 2919, 2901, 2625, 1634, 1606, 1556, 1522, 1490, 1470, 1350, 1223, 1213, 1155, 1062, 1033, 969, 843, 812, 740

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 8,57 (m, 2H, AA' 4-Pyr); 8,01 (m, 2H, BB' 4-Pyr); 7,95 (d, 1H, $J=7,2$ Hz, C3'-H); 7,62-7,47 (m, 5H, 4-F-Ph, C4'-H, C5'-H, C6'-H); 7,33-7,24 (m, 2H, 4-F-Ph); 4,62 (d, 1H, $2J=13,6$ Hz, Methylen); 4,50 (d, 1H, $2J=13,6$ Hz, Methylen); 2,87 (s, 3H, Methyl)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 167,6; 162,7; 152,3; 145,3; 143,8; 142,3; 138,9; 136,7; 133,4; 132,8; 132,5; 132,4; 132,0; 130,7; 126,9; 125,0; 123,5; 117,9; 117,5; 43,5; 35,1

Beispiel 115-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-hydroxy-3-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazola) 4-Methoxybenzoesäureethylester

Unter Schutzgas wird 4-Hydroxybenzoesäureethylester (15,0 g, 0,09 mol) in einer Vorlage von KOH (6,3 g, 0,11 mol) in dest. Wasser (60 ml) eingerührt. Zur klaren Lösung wird Dimethylsulfat (8,8 ml, 0,09 mol) unter Rühren und Eiskühlung so zugetropft, daß die Temperatur 15°C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt, das Reaktionsgemisch zur Vervollständigung der Umsetzung 45 min bei RT und 2 h unter Rückfluß gerührt, dann auf RT abgekühlt. Das abgeschiedene Öl wird in Diethylether (50 ml) aufgenommen. Die abgetrennte, wäßrige Phase mit Diethylether (150 ml) extrahiert, die erhaltenen, etherischen Extrakte werden vereinigt, mit Natronlauge (10%ig, 50 ml) und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ sicc. getrocknet und i.Vac. eingengt: farbloses Öl, Ausbeute: 15,7 g (97%).

¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm): 8,00 (2H, J=6,9 Hz, J=2,2 Hz, AA' 4-Methyl-O-Ph); 6,92 (dd, 2H, J=6,9 Hz, J=1,8 Hz, BB' 4-H₃C-O-Ph); 4,35 (q, 2H, J=7,1 Hz, Methylen); 3,86 (s, 3H, O-Methyl); 1,38 (t, 3H, J=7,1 Hz, Methyl).

b) 3-Chlorsulfonyl-4-methoxy-benzoesäure-ethylester

Eine Lösung von 4-Methoxy-benzoesäure-ethylester (10,25 g, 57 mmol) in CCl₄ (40 ml) wird auf -15°C abgekühlt und innerhalb von 15 min tropfenweise mit Chlorsulfonsäure (10,4 ml, 156 mmol) versetzt, wobei die Temperatur auf -10°C ansteigt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 30 min unter Rühren auf RT erwärmt und anschließend 1,5 h bei 40-50°C gerührt. Die Heizung wird entfernt und das Reaktionsgemisch zur Vervollständigung der Chlorierung 64 h im schwachen Argonstrom bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird

unter Eiskühlung und kräftigem Rühren auf eine Suspension von Eis (25 g) in CCl_4 (50 ml) gegeben. Es wird 3 min kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch CH_2Cl_2 (150 ml) dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und eingengt: es verbleibt ein kristalliner, weißer Rückstand eines Gemisches von Ester und freier Säure im Verhältnis 1:1, das an der Ölpumpe getrocknet wird, Ausbeute 6,7 g (42%)

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm): 8,63 (d, 1H, $J=2,1$ Hz, C2-H); 8,37 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,1$ Hz, C6-H); 7,19 (d, 1H, $J=8,8$ Hz, C5-H); 4,41 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, Methylen); 4,14 (s, 3H, O-Methyl); 1,41 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, Methyl)

c) 4-Methoxy-3-methylthio-benzoesäure

Innerhalb von 10 min wird Ph_3P (20,5 g, 78 mmol) in eine Suspension des unter b) erhaltenen Gemisches von 3-Chlorsulfonyl-4-methoxy-benzoesäure und 3-Chlorsulfonyl-4-methoxy-benzoesäure-ethylester (5,1 g, 19,3 mmol, bezogen auf Massenmittelwert aus Ester und Säure) in 50 ml Toluol portionsweise eingetragen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 4,5 h bei RT gerührt. Der feinkristalline Niederschlag (Ph_3P -Oxid) wird abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit je 30 ml 10%iger Natronlauge (120 ml) 4mal extrahiert. Die wäßrig-alkalischen Extrakte werden vereinigt, mit Dimethylsulfat (2 ml/21 mmol) versetzt, 2 h bei RT gerührt und abschließend auf Siedetemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und unter Eiskühlung mit 20%iger Salzsäure auf pH=1 angesäuert. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,8 g (74%)

^1H NMR ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 7,86-7,79 (m, 2H, C2-H + C6-H); 6,98 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, C5-H); 3,93 (s, 3H, O-Methyl); 2,43 (s, 3H, S-Methyl)

d) 4-Hydroxy-3-methylthio-benzoesäure

4-Methoxy-3-methylthio-benzoesäure (0,5 g, 2,5 mmol) wird in 7 ml eines Gemisches von Eisessig und 48%iger HBr (1+1) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird 6 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und auf 20 ml H₂O gegeben. Die wäßrige Lösung wird mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung auf pH=2 eingestellt und 4x mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt: schmutzig-braunes Öl, das beim Stehenlassen bei RT auskristallisierte. Das Kristallisat wird getrocknet, mit H₂O ausgerührt, abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 240 mg (52%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,29 (d, 1H, J=2,2 Hz, C2-H); 8,02 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=2,2 Hz, C6-H); 7,05 (d, 1H, J=8,5 Hz, C5-H); 2,38 (s, 3H, Methyl); Carboxyl-OH und Phenol-OH nicht sichtbar

¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 167,28; 158,10; 128,01; 127,03; 125,47; 122,37; 114,00

e) 4-Hydroxymethyl-2-methylthio-phenol

LiAlH₄ 95% (0,55 g, 14 mmol) wird in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Dreihalskolben in absolutes THF (10 ml) eingetragen. Unter Eiskühlung wird zu dieser Vorlage eine Lösung von 4-Hydroxy-3-methylthio-benzoesäure (1,37 g; 7,4 mmol) in absolutem THF (15 ml) innerhalb von 5 min. so zugetropft, daß nur mäßige Gasentwicklung erfolgt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT und weitere 21 h bei 55-65°C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt ist wird unter Eiskühlung vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Der basische Al(OH)₃ Niederschlag wird durch Zusatz von 10%iger Schwefelsäure aufgelöst und die wäßrige, saure Lösung (pH=1) mit Diethylether (150 ml) extrahiert. Das phenolische Produkt wird aus dem vereinigten etherischen Extrakt mit 2 Portionen Natronlauge (10%, 50 ml) extrahiert. Der natronalkalische

Auszug wird mit Salzsäure (20%ig) auf pH=7 eingestellt und der Niederschlag mit Diethylether (50 ml) aufgenommen, die neutrale wässrige Lösung mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Der vereinte, etherische Extrakt wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt: es verbleibt ein kristalliner, weißer Rückstand. Ausbeute: 670 mg (57%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,50 (d, 1H, J=2,0 Hz, C3-H); 7,24 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=2,0 Hz, C5-H); 6,97 (d, 1H, J=8,3 Hz, C6-H); 4,60 (s, 2H, Methylen); 2,34 (s, 3H, Methyl); Hydroxyl-OH und Phenol-OH nicht sichtbar

f) 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4'-hydroxy-3'-methylthio-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion (200 mg, 0,7 mmol) wird in Eisessig (5 ml) suspendiert und durch Zusatz von konz. Salzsäure (10 Trpf.) in Lösung gebracht. In die tieforangefarbene Lösung wird 4-Hydroxymethyl-2-methylthiophenol (140 mg, 0,8 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit dest. H₂O (5 ml) verdünnt und die wässrige Lösung mit konz. Ammoniakwasser tropfenweise auf pH=8 eingestellt. Der orangefarbene Niederschlag wird 45 min bei RT *in situ* ausgerührt, abfiltriert, gründlich mit H₂O gewaschen und getrocknet, anschließend mit wenig Methanol digeriert. Der methanolische Überstand wird abfiltriert, der Rückstand nochmals mit Methanol gewaschen und getrocknet: schwach gelbliches Pulver, Ausbeute 140 mg (47%)

IR (KBr): 1/λ[cm⁻¹] = 3423, 3099, 3057, 1600, 1500, 1417, 1227, 1159, 1019, 837, 829, 817, 799, 694, 577;

¹H-NMR ([D₃]MeOD): δ (ppm) = 8,41 (2H, J=4,8 Hz, J=1,4 Hz, AA' 4-Pyr); 7,5-7,3 (m, 4H, BB' 4-Pyr + 4-F-Ph); 7,21-7,12 (m, 2H, 4-F-Ph); 7,0-6,9 (m, 2H, C2'-H + C6'-H in 4'-OH-Ph); 6,69 (d, 1H, J=8,0 Hz, C5'-H in 4'-OH-Ph); 4,17 (s, 2H, Methylen); 2,21 (s, 3H, Methyl)

Beispiel 125-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-hydroxy-3-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion (200 mg, 0,7 mmol) wird in 5 ml Eisessig suspendiert und durch Zusatz von 15 Tropfen konz. Salzsäure in Lösung gebracht. In die orangefarbene Lösung wird 4-Hydroxymethyl-2-methylthio-phenol (140 mg, 0,8 mmol) portionsweise eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 h bei RT gerührt. Dem Reaktionsgemisch wird bei RT 35%ige H₂O₂-Lösung (0,1 ml, 1 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ml dest. H₂O verdünnt und die wäßrige Lösung mit konz. Ammoniakwasser tropfenweise auf pH=8 eingestellt. Der Niederschlag wird 15 min bei RT *in situ* ausgerührt, abfiltriert, gründlich mit H₂O gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird mit Aceton ausgerührt, abfiltriert und getrocknet: hellorangeses Pulver, Ausbeute 170 mg (55%)

IR (KBr): $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$ = 3435, 3117, 3063, 2360, 2325, 1604, 1503, 1425, 1296, 1280, 1230, 1160, 1062, 1013, 999, 833, 818

¹H-NMR ([D₃]MeOD): δ (ppm) = 8,40 (dd, 2H, J=4,8 Hz, J=1,5 Hz, AA' 4-Pyr); 7,46-7,39 (m, 5H, BB' 4-Pyr, 4-F-Ph, C2'-H); 7,28 (dd, 1H, J=8,3 Hz, J=2,2 Hz, C6'-H); 7,21-7,12 (m, 2H, 4-F-Ph); 6,78 (d, 1H, J=8,3 Hz, C5'-H); 4,28 (s, 2H, Methylen); 2,70 (s, 3H, Methyl)

Beispiel 132-[(5-Chlor-2-hydroxy-3-methylthio-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

Analog zu Beispiel 11 aus 5-Chlor-2-hydroxy-3-methylthio-benzylalkohol und 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion in Eisessig / konz. Salzsäure:

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 12,74 (bs, 1H, NH); 8,49 (m, 2H, AA' 4-Pyr); 7,51-7,23 (m, 6H, BB' 4-Pyr, 4-F-Ph); 7,17 (d, 1H, $J=2,3$ Hz, C4'-H); 6,97 (d, 1H, $J=2,3$ Hz, C2'-H); 4,38 (s, 2H, Methylen); 2,34 (s, 3H, Methyl); Phenol-OH nicht sichtbar;
IR (KBr): $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$ = 3057, 2919, 2643, 2517, 1604, 1511, 1419, 1259, 1225, 1007, 988, 834, 589

Beispiel 14

2-[(2-Hydroxy-5-methylthio-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

Analog zu Beispiel 11 aus 2-Hydroxy-5-methylthio-benzylalkohol und 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion in Eisessig / konz. Salzsäure:

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_7]\text{DMF}$): δ (ppm) = 10,7-10,3 (bs, 1H, austauschbar, NH); 8,54 (m, 2H, AA' 4-Pyr); 7,65-7,58 (m, 2H, 4-F-Ph); 7,52 (m, 2H, BB' 4-Pyr); 7,35-7,27 (m, 3H, 4-F-Ph + C2'-H); 7,13 (dd, 1H, $J=8,3$ Hz, $J=2,3$ Hz, C4'-H); 6,90 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, C5'-H); 4,46 (s, 2H, Methylen); 2,36 (s, 3H, Methyl); Phenol-OH nicht sichtbar;

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_7]\text{DMF}$): δ (ppm) = 165,6; 162,9; 160,7; 155,0; 150,7; 143,5; 131,6; 131,4; 131,2; 129,8; 127,6; 126,5; 121,6; 120,0; 117,5; 116,6; 116,2; 32,5; 17,5;

IR (KBr) $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$: 3057, 2913, 2661, 2607, 1602, 1511, 1486, 1418, 1382, 1275, 1255, 1230, 1158, 1005, 990, 838, 817, 590, 529

Beispiel 15

2-[(5-Chlor-2-hydroxy-3-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

Analog zu Beispiel 12 aus 5-Chlor-2-hydroxy-3-methylthio-benzylalkohol und 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion in Eisessig / konz. Salzsäure/ H_2O_2 :

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 8,45 (m, 2H, AA' 4-Pyr); 7,49-7,42 (m, 6H, BB' 4-Pyr, 4-F-Ph, C4'-H); 7,39 (d, 1H, $J=2,6$ Hz, C2'-H); 7,23-7,14 (m, 2H, 4-F-Ph); 4,39 (s, 2H, Methylen); 2,72 (s, 3H, Methyl)

IR (KBr): $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$ = 3420, 3057, 2997, 2925, 2823, 2655, 2517, 2457, 2360, 1605, 1509, 1416, 1392, 1265, 1236, 1158, 1086, 1051, 1005, 832, 595, 534

Beispiel 16

2-[(2-Hydroxy-5-methylsulfinyl-phenyl)-methylthio]-5-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol

Analog zu Beispiel 12 aus 2-Hydroxy-5-methylthio-benzylalkohol und 5-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-1H-imidazol-2-thion in Eisessig / konz. Salzsäure/ H_2O_2 :

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 8,41 (m, 2H, AA' 4-Pyr); 7,47-7,41 (m, 6H, BB' 4-Pyr, 4-F-Ph, C2'-H, C4'-H); 7,21-7,11 (m, 2H, 4-F-Ph); 6,96 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, C5'-H); 4,33 (s, 2H, Methylen); 2,60 (s, 3H, Methyl);

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_3]\text{MeOD}$): δ (ppm) = 166,87; 161,95; 160,11; 150,28; 143,07; 134,91; 132,01; 131,85; 128,58; 127,73; 127,72; 126,37; 122,99; 117,58; 117,22; 116,78; 43,45; 34,57

IR (KBr): $1/\lambda[\text{cm}^{-1}]$ = 3410, 3129, 3069, 2991, 2913, 2360, 1603, 1571, 1500, 1422, 1280, 1232, 1157, 1078, 1031, 1003, 826, 697, 586

Aktivitätstests

Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der 5-Lipoxygenase (5-LO)

Als Quelle für die 5-Lipoxygenase dienen menschliche Granulozyten. Durch Stimulation mit Calcium-Ionophor A 23187 wird LTB₄ (Leukotrien B₄) aus endogener Arachidonsäure gebildet. Die Isolierung der Granulozyten und die Durchführung der Enzymreaktion erfolgt nach bekannten Verfahren (siehe Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307 - 312 (1997)).

Das mit Heparin vor Gerinnung geschützte Blut wird über einem diskontinuierlichen Percoll[®]-Gradienten zentrifugiert und die Granulozytenschicht abpipettiert. Nach Lyse der Erythrozyten werden die Granulozyten mehrmals gewaschen und anschließend auf eine bestimmte Zellzahl eingestellt. Die Enzymreaktion wird dann in An- bzw. Abwesenheit der Testsubstanz nach Zugabe von Ca²⁺ mit Calcium-Ionophor A 23187 gestartet. Die Synthese der Leukotriene wird nach 1,5 Minuten gestoppt. Die Proben werden abzentrifugiert, der Überstand verdünnt. Die quantitative Bestimmung von LTB₄ erfolgt mittels ELISA.

Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1)

Bei diesem Testsystem wird die von menschlichen Thrombozyten nach Zusatz von Calcium-Ionophor gebildete Prostaglandin-E₂-Menge mittels ELISA bestimmt. Dabei werden die Thrombozyten nach Zentrifugation über einen diskontinuierlichen Percoll[®]-Gradienten gewonnen. Die Enzymreaktion und die Bestimmung der gebildeten Metaboliten erfolgt prinzipiell wie bei der Bestimmung der 5-Lipoxygenase-Hemmung. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Inkubationszeit. Weiterhin ist die Zugabe eines Thromboxansynthase-Hemmstoffes notwendig (siehe Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307 - 312 (1997)).

Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2)

COX-2 (aus Placenta des Schafs) wird mit Testsubstanz 10 min bei 4°C vorinkubiert, dann mit Arachidonsäure (5 µM) bei 25°C 10 min. stimuliert. Als Referenz dient Diclofenac ($IC_{50}(COX-2) = 3,0 \cdot 10^{-6}$ M). Die Bestimmung erfolgt in 3 Verdünnungen (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} molar), Die PGE_2 -Konzentrationen werden mittels ELISA quantifiziert (siehe Mitchell J.A. et al. Proc. Nat. Acad. Sci 90: 11693-11697 (1993)).

Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der LPS-stimulierten Cytokinsekretion (TNF-α, IL-1β)

Humane PBMC (peripheral blood mononuclear cells) werden mit Testsubstanz 5 min bei 37°C vorinkubiert, anschließend mit LPS (1µg/ml) für 24 h bei 37°C stimuliert. Die Bestimmung der Zytokine TNF-α, IL-1β, IL-6 und IL-8 erfolgt mittels ELISA (siehe Blood 75, 40-47 (1990)).

Testsystem zur Bestimmung der Hemmung der LPS-stimulierten Cytokinsekretion (TNF-α, IL-1β) im Vollblut

Frisches, humanes Vollblut von gesunden Spendern wird mit Testsubstanz 25 min. bei 37°C vorinkubiert. Die Stimulation der Zellen erfolgt mit LPS (1µg/ml) für 4h bei 37°C. Im Plasmaüberstand, der durch Zentrifugation isoliert wird, werden die Zytokine TNF-α, IL-1β, IL-6 und IL-8 mittels ELISA quantifiziert (siehe Inflamm. Res. 44, 269-274 (1995)).

Die Ergebnisse der mit den vorstehend beschriebenen Testsystemen durchgeführten Aktivitätstests sind in Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt. Die Tabellen zeigen den Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen der Beispiele 1-7, 9, 10, 12 und 16 auf die Freisetzung der Entzündungsmediatoren COX-1, COX-2, 5-LO, TNF-α und IL-1β (Tabelle 1) im Vergleich zu den

Referenzsubstanzen A und B (Tabelle 2), deren Struktur ebenfalls in der Tabelle 2 angegeben ist.

Die Referenzsubstanzen A und B wurden nach dem in WO 93/14081 (dort S. 35. Beispiele 19 und 20) beschriebenen Vorgehen synthetisiert.

Tabelle 1: Einfluß der Testverbindungen auf die Freisetzung von Entzündungs-Mediatoren (IC₅₀ Werte in µmol):

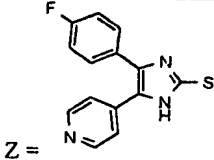
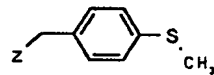
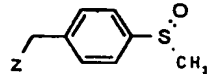
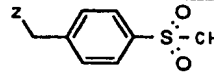
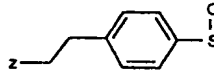
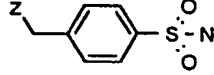
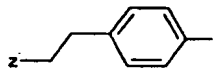
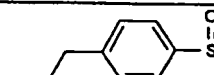
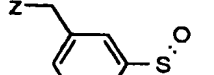
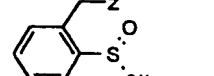
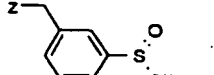
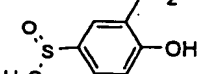
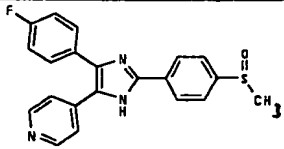
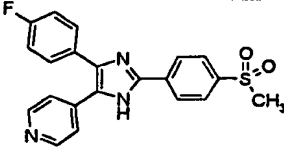
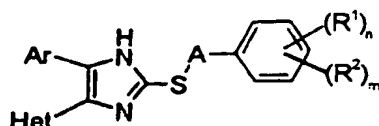
Beispiel	Struktur	COX-1	COX-2	5-LO	TNFα	IL-1β
	 Z =					
1		3.4	6.1	0.065	PBMC: 10.0 Vollblut- methode: 30	PBMC: >100.0 Vollblut- methode: 30
2		-	6.3	10	PBMC: 6.8 Vollblut- methode: 16	PBMC: 2.3 Vollblut- methode: 2.9
3		-	-	0.8	PBMC: 4.0 Vollblut- methode: 19	PBMC: >100 Vollblut- methode: 1.2
4		2.2	7.0	0.085	PBMC: 3.3	PBMC: 9.3
5		0.038	10.0	2.8	PBMC: 3.1	PBMC: 18
6		6.5	3.0	<0.01	PBMC: 6.0	PBMC: 58
7		-	-	-	PBMC: 14	PBMC: 21
9					Vollblut- methode: 24	Vollblut- methode: 1.9
10					Vollblut- methode: 48	Vollblut- methode: 4.0
12					Vollblut- methode: 9.0	Vollblut- methode: 12.1
16					PBMC: 4.2 Vollblut- methode: 76	PBMC: 0.64 Vollblut- methode: 13

Tabelle 2: Einfluß der Referenzsubstanzen auf die Freisetzung von Entzündungs-Mediatoren (IC₅₀ Werte in µmol)

Referenz A SB 203580					PBMC: 1.4 Vollblut- methode: 1.8	PBMC: 0.1 Vollblut- methode: 0.3
Referenz B						PBMC: 7.5

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

worin

Ar für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkylthio, substituiert sein kann;

Het für einen Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylrest steht der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkylthio, substituiert sein kann;

A für eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu 6-Kohlenstoffatomen steht;

R¹ für C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Sulfonamido und C₁₋₄-Alkylcarbonyl steht;

R² für Halogen, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Sulfonamido, Carboxyl, Nitro und Aminocarbonyl steht;

n 1 oder 2 ist und

m 0 bis 2 ist

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin der heteroaromatische Rest Het eine 4-Pyridyl-, eine 3-Amino-4-pyridyl-, eine 2,4-Pyrimidinyl- oder eine 3-Amino-2,4-pyrimidinylgruppe ist.

3. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Phenylrest Ar mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin der oder die Substituenten für Ar ausgewählt sind aus Fluor, Chlor, Methoxy und Methylthio.

5. Verbindung nach Anspruch 4 worin der Phenylrest Ar eine 4-Fluorphenylgruppe ist.

6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin n 1 ist.

7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Phenylrest Ar eine 4-Fluorphenylgruppe ist, der heteroaromatische Rest Het eine 4-Pyridylgruppe ist, A für Methylen oder Ethylen steht und n 1 ist.

8. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ausgewählt aus

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfanyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfinyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,

5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-methylsulfonyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,

2-[(4-Aminosulfonyl-phenyl)-methylsulfanyl]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol,

2-[2-(4-Aminosulfonyl-phenyl)-ethylsulfanyl]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol,

5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-ethylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methylsulfonyl-phenyl)-ethylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylsulfanyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(2-methylsulfanyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(3-methylsulfinyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(2-methylsulfinyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-hydroxy-3-methylsulfanyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 5-(4-Fluorphenyl)-2-[(4-hydroxy-3-methylsulfanyl-phenyl)-methylsulfanyl]-4-pyridyl-imidazol,
 2-[(5-Chlor-2-hydroxy-3-methylsulfanyl-phenyl)-methylsulfanyl]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol und
 2-[(5-Chlor-2-hydroxy-3-methylsulfinyl-phenyl)-methylsulfanyl]-5-(4-fluorphenyl)-4-pyridyl-imidazol.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin ein Imidazol-2-thion der allgemeinen Formel II



worin Ar und Het wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin A, R^1 , R^2 , n und m wie in Anspruch 1 definiert sind und X eine Abgangsgruppe ist,

+1

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon umgesetzt wird.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträglichen Salz davon sowie gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und Hilfsmittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/06945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D403/04 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 03387 A (SEARLE & CO ;WEIER RICHARD M (US); COLLINS PAUL W (US); STEALEY MI) 8 February 1996 (1996-02-08) * see exs. 8 and 50 * the whole document ---	1-10
X	WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1993 (1993-07-22) cited in the application the whole document ---	1-10
X	WO 95 00501 A (MERCK FROSST CANADA INC ;DUCHARME YVES (CA); GAUTHIER JACQUES YVES) 5 January 1995 (1995-01-05) cited in the application the whole document --- -/-	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2000

Date of mailing of the international search report

03/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .ional Application No
PCT/EP 99/06945

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 584 310 A (FERRINI PIER G ET AL) 22 April 1986 (1986-04-22) cited in the application the whole document ----	1-10
Y	US 4 461 770 A (FERRINI PIER G ET AL) 24 July 1984 (1984-07-24) cited in the application the whole document ----	1-10
Y	GALLAGHER T F ET AL: "2,4,5-TRIARYLIMIDAZOLE INHIBITORS OF IL-1 BIOSYNTHESIS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, vol. 5, no. 11, page 1171-1176 XP000568393 ISSN: 0960-894X the whole document ----	1-10
Y	BOEHM ET AL: "1-Substituted 4-Aryl-5-pyridinylimidazoles: A New Class of Cytokine Suppressive Drugs with Low 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Potency" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 39, no. 20, page 3929-3937-3937 XP002103149 ISSN: 0022-2623 the whole document ----	1-10
P,X	WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28 January 1999 (1999-01-28) the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9603387 A	08-02-1996	US 5620999 A	15-04-1997
		AU 3271695 A	22-02-1996
		CA 2195846 A	08-02-1996
		EP 0772601 A	14-05-1997
WO 9314081 A	22-07-1993	AU 3592393 A	03-08-1993
		BG 98902 A	30-06-1995
		BR 9305809 A	18-02-1997
		CA 2127876 A	22-07-1993
		CN 1083473 A	09-03-1994
		CZ 9401688 A	18-01-1995
		EP 0623126 A	09-11-1994
		EP 0943616 A	22-09-1999
		ES 2053401 A	16-07-1994
		FI 943319 A	12-09-1994
		HU 69714 A	28-09-1995
		JP 7503017 T	30-03-1995
		MX 9300141 A	29-07-1994
		NO 942618 A	30-08-1994
		NZ 249301 A	25-06-1996
		OA 9963 A	11-12-1995
		SK 83594 A	08-03-1995
		US 5686455 A	11-11-1997
		US 5916891 A	29-06-1999
		ZA 9300213 A	18-11-1993
WO 9500501 A	05-01-1995	US 5474995 A	12-12-1995
		AT 165825 T	15-05-1998
		AU 1913297 A	14-08-1997
		AU 691119 B	07-05-1998
		AU 6197096 A	31-10-1996
		AU 6967494 A	17-01-1995
		BG 100247 A	28-06-1996
		BR 9406979 A	05-03-1996
		CA 2163888 A	05-01-1995
		CA 2176973 A	25-12-1994
		CA 2176974 A	25-12-1994
		CN 1125944 A	03-07-1996
		CZ 9503146 A	15-05-1996
		DE 69410092 D	10-06-1998
		EP 0705254 A	10-04-1996
		EP 0754687 A	22-01-1997
		EP 0822190 A	04-02-1998
		ES 2115237 T	16-06-1998
		FI 956119 A	19-12-1995
		HR 940373 A	31-12-1996
		HU 74070 A	28-10-1996
		JP 2977137 B	10-11-1999
		JP 9500372 T	14-01-1997
		LV 12209 A	20-01-1999
		LV 12209 B	20-03-1999
		MX 9404749 A	31-01-1995
		NO 955256 A	23-02-1996
		NZ 267386 A	26-02-1998
		PL 312196 A	01-04-1996
		SG 52703 A	28-09-1998
		SI 705254 T	31-08-1998
		SK 150295 A	08-01-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9500501 A		US 5536752 A	16-07-1996
		US 5550142 A	27-08-1996
		US 5710140 A	20-01-1998
		US 5840746 A	24-11-1998
		ZA 9404501 A	13-03-1995
		AU 1269495 A	01-08-1995
		BG 100350 A	31-12-1996
		BR 9408478 A	26-08-1997
		CA 2180651 A	13-07-1995
		WO 9518799 A	13-07-1995
		CN 1143365 A	19-02-1997
		EP 0739340 A	30-10-1996
		FI 962800 A	06-09-1996
		HU 74986 A	28-03-1997
		JP 2788677 B	20-08-1998
US 4584310 A	22-04-1986	AT 373250 B	27-12-1983
		AT 15483 A	15-05-1983
		AT 375935 B	25-09-1984
		AT 243783 A	15-02-1984
		AT 376971 B	25-01-1985
		AU 532402 B	29-09-1983
		AU 4599479 A	18-10-1979
		CS 220324 B	25-03-1983
		CS 220332 B	25-03-1983
		CS 220335 B	25-03-1983
		CY 1302 A	06-12-1985
		DD 142712 A	09-07-1980
		DK 148879 A	12-10-1979
		EP 0004648 A	17-10-1979
		ES 479490 A	01-02-1983
		ES 515766 A	01-04-1984
		ES 528579 A	01-05-1985
		ES 528580 A	01-05-1985
		ES 528581 A	16-05-1985
		FI 791158 A, B,	12-10-1979
		GR 71193 A	11-04-1983
		HK 87285 A	15-11-1985
		IE 48738 B	01-05-1985
		IL 57040 A	31-08-1984
		JP 54135769 A	22-10-1979
		JP 63039594 B	05-08-1988
		KR 8202314 A	17-12-1982
		KR 8202315 A	17-12-1982
		MY 27186 A	31-12-1986
		NO 791228 A, B,	12-10-1979
		NZ 190153 A	15-05-1981
		PL 214745 A	16-06-1980
		PT 69460 A	01-05-1979
		SU 1259962 A	23-09-1986
		SU 991945 A	23-01-1983
		US 4461770 A	24-07-1984
		US 4608382 A	26-08-1986
		ZA 7901702 A	30-04-1980
US 4461770 A	24-07-1984	AT 373250 B	27-12-1983
		AT 15483 A	15-05-1983
		AT 375935 B	25-09-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4461770 A		AT 243783 A	15-02-1984
		AT 376971 B	25-01-1985
		AU 532402 B	29-09-1983
		AU 4599479 A	18-10-1979
		CS 220324 B	25-03-1983
		CS 220332 B	25-03-1983
		CS 220335 B	25-03-1983
		CY 1302 A	06-12-1985
		DD 142712 A	09-07-1980
		DK 148879 A	12-10-1979
		EP 0004648 A	17-10-1979
		ES 479490 A	01-02-1983
		ES 515766 A	01-04-1984
		ES 528579 A	01-05-1985
		ES 528580 A	01-05-1985
		ES 528581 A	16-05-1985
		FI 791158 A,B,	12-10-1979
		GR 71193 A	11-04-1983
		HK 87285 A	15-11-1985
		IE 48738 B	01-05-1985
		IL 57040 A	31-08-1984
		JP 54135769 A	22-10-1979
		JP 63039594 B	05-08-1988
		KR 8202314 A	17-12-1982
		KR 8202315 A	17-12-1982
		MY 27186 A	31-12-1986
		NO 791228 A,B,	12-10-1979
		NZ 190153 A	15-05-1981
		PL 214745 A	16-06-1980
		PT 69460 A	01-05-1979
		SU 1259962 A	23-09-1986
		SU 991945 A	23-01-1983
		US 4584310 A	22-04-1986
		US 4608382 A	26-08-1986
		ZA 7901702 A	30-04-1980
WO 9903837 A	28-01-1999	AU 8757098 A	10-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06945

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D401/04 C07D403/04 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/505		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 03387 A (SEARLE & CO ;WEIER RICHARD M (US); COLLINS PAUL W (US); STEALEY MI) 8. Februar 1996 (1996-02-08) * see exs. 8 and 50 * das ganze Dokument	1-10
X	WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1993 (1993-07-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-10
X	WO 95 00501 A (MERCK FROSST CANADA INC ;DUCHARME YVES (CA); GAUTHIER JACQUES YVES) 5. Januar 1995 (1995-01-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-10
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 18. Januar 2000		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/02/2000
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06945

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 584 310 A (FERRINI PIER G ET AL) 22. April 1986 (1986-04-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-10
Y	US 4 461 770 A (FERRINI PIER G ET AL) 24. Juli 1984 (1984-07-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-10
Y	GALLAGHER T F ET AL: "2,4,5-TRIARYLIMIDAZOLE INHIBITORS OF IL-1 BIOSYNTHESIS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, Bd. 5, Nr. 11, Seite 1171-1176 XP000568393 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument ---	1-10
Y	BOEHM ET AL: "1-Substituted 4-Aryl-5-pyridinylimidazoles: A New Class of Cytokine Suppressive Drugs with Low 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Potency" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, Bd. 39, Nr. 20, Seite 3929-3937-3937 XP002103149 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument ---	1-10
P,X	WO 99 03837 A (ORTO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC) 28. Januar 1999 (1999-01-28) das ganze Dokument -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06945

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9603387 A	08-02-1996	US 5620999 A	15-04-1997
		AU 3271695 A	22-02-1996
		CA 2195846 A	08-02-1996
		EP 0772601 A	14-05-1997
WO 9314081 A	22-07-1993	AU 3592393 A	03-08-1993
		BG 98902 A	30-06-1995
		BR 9305809 A	18-02-1997
		CA 2127876 A	22-07-1993
		CN 1083473 A	09-03-1994
		CZ 9401688 A	18-01-1995
		EP 0623126 A	09-11-1994
		EP 0943616 A	22-09-1999
		ES 2053401 A	16-07-1994
		FI 943319 A	12-09-1994
		HU 69714 A	28-09-1995
		JP 7503017 T	30-03-1995
		MX 9300141 A	29-07-1994
		NO 942618 A	30-08-1994
		NZ 249301 A	25-06-1996
		OA 9963 A	11-12-1995
		SK 83594 A	08-03-1995
		US 5686455 A	11-11-1997
		US 5916891 A	29-06-1999
		ZA 9300213 A	18-11-1993
WO 9500501 A	05-01-1995	US 5474995 A	12-12-1995
		AT 165825 T	15-05-1998
		AU 1913297 A	14-08-1997
		AU 691119 B	07-05-1998
		AU 6197096 A	31-10-1996
		AU 6967494 A	17-01-1995
		BG 100247 A	28-06-1996
		BR 9406979 A	05-03-1996
		CA 2163888 A	05-01-1995
		CA 2176973 A	25-12-1994
		CA 2176974 A	25-12-1994
		CN 1125944 A	03-07-1996
		CZ 9503146 A	15-05-1996
		DE 69410092 D	10-06-1998
		EP 0705254 A	10-04-1996
		EP 0754687 A	22-01-1997
		EP 0822190 A	04-02-1998
		ES 2115237 T	16-06-1998
		FI 956119 A	19-12-1995
		HR 940373 A	31-12-1996
		HU 74070 A	28-10-1996
		JP 2977137 B	10-11-1999
		JP 9500372 T	14-01-1997
		LV 12209 A	20-01-1999
		LV 12209 B	20-03-1999
		MX 9404749 A	31-01-1995
		NO 955256 A	23-02-1996
		NZ 267386 A	26-02-1998
		PL 312196 A	01-04-1996
		SG 52703 A	28-09-1998
		SI 705254 T	31-08-1998
		SK 150295 A	08-01-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06945

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9500501 A		US 5536752 A	16-07-1996
		US 5550142 A	27-08-1996
		US 5710140 A	20-01-1998
		US 5840746 A	24-11-1998
		ZA 9404501 A	13-03-1995
		AU 1269495 A	01-08-1995
		BG 100350 A	31-12-1996
		BR 9408478 A	26-08-1997
		CA 2180651 A	13-07-1995
		WO 9518799 A	13-07-1995
		CN 1143365 A	19-02-1997
		EP 0739340 A	30-10-1996
		FI 962800 A	06-09-1996
		HU 74986 A	28-03-1997
		JP 2788677 B	20-08-1998
US 4584310 A	22-04-1986	AT 373250 B	27-12-1983
		AT 15483 A	15-05-1983
		AT 375935 B	25-09-1984
		AT 243783 A	15-02-1984
		AT 376971 B	25-01-1985
		AU 532402 B	29-09-1983
		AU 4599479 A	18-10-1979
		CS 220324 B	25-03-1983
		CS 220332 B	25-03-1983
		CS 220335 B	25-03-1983
		CY 1302 A	06-12-1985
		DD 142712 A	09-07-1980
		DK 148879 A	12-10-1979
		EP 0004648 A	17-10-1979
		ES 479490 A	01-02-1983
		ES 515766 A	01-04-1984
		ES 528579 A	01-05-1985
		ES 528580 A	01-05-1985
		ES 528581 A	16-05-1985
		FI 791158 A, B,	12-10-1979
		GR 71193 A	11-04-1983
		HK 87285 A	15-11-1985
		IE 48738 B	01-05-1985
		IL 57040 A	31-08-1984
		JP 54135769 A	22-10-1979
		JP 63039594 B	05-08-1988
		KR 8202314 A	17-12-1982
		KR 8202315 A	17-12-1982
		MY 27186 A	31-12-1986
		NO 791228 A, B,	12-10-1979
		NZ 190153 A	15-05-1981
		PL 214745 A	16-06-1980
		PT 69460 A	01-05-1979
		SU 1259962 A	23-09-1986
		SU 991945 A	23-01-1983
		US 4461770 A	24-07-1984
		US 4608382 A	26-08-1986
		ZA 7901702 A	30-04-1980
US 4461770 A	24-07-1984	AT 373250 B	27-12-1983
		AT 15483 A	15-05-1983
		AT 375935 B	25-09-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06945

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4461770 A		AT 243783 A	15-02-1984
		AT 376971 B	25-01-1985
		AU 532402 B	29-09-1983
		AU 4599479 A	18-10-1979
		CS 220324 B	25-03-1983
		CS 220332 B	25-03-1983
		CS 220335 B	25-03-1983
		CY 1302 A	06-12-1985
		DD 142712 A	09-07-1980
		DK 148879 A	12-10-1979
		EP 0004648 A	17-10-1979
		ES 479490 A	01-02-1983
		ES 515766 A	01-04-1984
		ES 528579 A	01-05-1985
		ES 528580 A	01-05-1985
		ES 528581 A	16-05-1985
		FI 791158 A, B,	12-10-1979
		GR 71193 A	11-04-1983
		HK 87285 A	15-11-1985
		IE 48738 B	01-05-1985
		IL 57040 A	31-08-1984
		JP 54135769 A	22-10-1979
		JP 63039594 B	05-08-1988
		KR 8202314 A	17-12-1982
		KR 8202315 A	17-12-1982
		MY 27186 A	31-12-1986
		NO 791228 A, B,	12-10-1979
		NZ 190153 A	15-05-1981
		PL 214745 A	16-06-1980
		PT 69460 A	01-05-1979
		SU 1259962 A	23-09-1986
		SU 991945 A	23-01-1983
		US 4584310 A	22-04-1986
		US 4608382 A	26-08-1986
		ZA 7901702 A	30-04-1980
WO 9903837 A	28-01-1999	AU 8757098 A	10-02-1999